

药物化学

中国药大湖南函授站94级第六次面授课表(一班)

日期	星期	上午	下午	晚上
12月21日	六	报 到	报 到	
12月22日	日	药 化	药 理 学	药 化
12月23日	一	药 化	药 化	
12月24日	二	药化考试	药理学实验	药 理 学
12月25日	三	药理学实验	药理学实验	药 理 学
12月26日	四	药理学实验	药 理 学	
12月27日	五	药化实验	药化实验	药化实验
12月28日	六	药化实验	药化实验	药化实验
12月29日	日	药 理 学	药 理 学	
12月30日	一	药 理 学	药 理 学	
12月31日	二	药理学考试		

上课时间： 上午 8:15—11:45
 下午 2:00— 5:00
 晚上 7:00— 9:00

目 录

绪论	2
一、药物化学的研究对象和任务	2
二、药物化学的近代发展与我国药物化学事业的成就	2
三、化学药物的质量和质量标准	6
各论	10
第一章 麻醉药	10
第一节 全身麻醉药	10
一、全身麻醉药的发展	10
二、氟烷	13
三、盐酸氯胺酮	14
四、药物的脂水分配系数与全身麻醉作用	15
第二节 局部麻醉药	16
一、局部麻醉药的发展	16
二、盐酸普鲁卡因	21
三、盐酸利多卡因	24
四、盐酸达克罗宁	26
五、化学结构与局部麻醉作用的关系	26
六、局部麻醉药的体内代谢	30
第二章 镇静催眠药、抗癫痫药和抗精神失常药	32
第一节 镇静催眠药	32
一、水合氯醛、对羟苄醇及其衍生物	32
二、酰胺及氨基甲酸酯类药物	33
三、苯并二氮草类药物	41
第二节 抗癫痫药	49
一、抗癫痫药的发展	49
二、丙戊酸钠	50
第三节 抗精神失常药	51
一、吩噻嗪类及其类似物	51
二、丁酰苯类及其衍生物	56
第三章 解热镇痛及非甾类抗炎药	60
第一节 解热镇痛药	60
一、解热镇痛药的发展	60
二、乙酰水杨酸	63
三、对乙酰氨基酚	66
四、安乃近	67
第二节 非甾类抗炎药	68
一、非甾类抗炎药的发展	68

二、羟基保太松	75
三、吲哚美辛(消炎痛)	76
四、异丁苯丙酸	78
五、炎痛喜康	79
六、非甾类抗炎药的作用机制	80
第四章 镇痛药及镇咳祛痰药	82
第一节 镇痛药	82
一、镇痛药的发展	82
二、盐酸吗啡	89
三、盐酸哌替啶	91
四、盐酸美沙酮(盐酸美散痛)	92
五、镇痛新	94
六、盐酸纳洛酮	95
七、镇痛药的构效关系	96
第二节 镇咳祛痰药	101
一、镇咳药	101
二、祛痰药	103
第五章 中枢兴奋药及利尿药	105
第一节 中枢兴奋药	105
一、中枢兴奋药的发展	105
二、咖啡因	108
三、尼可刹米	111
四、盐酸氯酯醒	112
五、克脑迷	113
第二节 利尿药	113
一、利尿药的发展及构效关系	114
二、速尿	121
三、双氢氯噻嗪	121
四、氨苯蝶啶	123
五、利尿酸(依他尼酸)	124
六、螺内酯(安体舒通)	125
第六章 解痉药及肌肉松弛药	128
第一节 解痉药	128
一、解痉药的发展	128
二、硫酸阿托品	130
三、盐酸苯海索	131
四、服止宁	152
第二节 肌肉松弛药	133
一、肌肉松弛药的发展	133
二、氯化琥珀酰胆碱	137
三、d-氯化筒箭毒碱	138
四、氯甲左箭毒	139

五、双季松龙	140
六、舒筋灵	141
第七章 拟肾上腺素药	143
第一节 苯乙胺类拟肾上腺素药	143
一、发展概述	143
二、盐酸异丙基肾上腺素	144
三、重酒石酸去甲肾上腺素	146
四、盐酸克仑特罗	148
第二节 苯异丙胺类拟肾上腺素药	149
一、盐酸麻黄碱	150
二、盐酸甲氧明	151
第三节 生物合成和代谢及构效关系	153
一、儿茶酚胺类的生物合成和代谢	153
二、作用于肾上腺素能神经系统药物的设计	154
三、直接作用型拟肾上腺素药物的构效关系	154
四、间接作用型拟肾上腺素药物的构效关系	155
第八章 抗组织胺药	157
第一节 组织胺H ₁ -受体拮抗剂	157
一、H ₁ -受体拮抗剂的发展	157
二、盐酸苯海拉明	161
三、盐酸赛庚啶	163
四、扑尔敏(马来酸氯苯那敏)	165
五、化学结构与H ₁ -受体拮抗活性关系	167
第二节 H ₂ -受体拮抗剂	170
一、H ₂ -受体拮抗剂的发展	170
二、甲氰咪胍	173
三、化学结构与H ₂ -受体拮抗活性关系	174
第九章 心血管系统药物	180
第一节 降血脂药	180
一、降血脂药的发展	180
二、氯贝丁酯	182
第二节 抗心绞痛药	183
一、抗心绞痛药物的发展	183
二、硝酸异山梨酯	185
三、双嘧啶胺醇	186
第三节 抗高血压药	187
一、抗高血压药物的类型和作用原理	187
二、利血平	190
三、盐酸可乐定	191
四、甲基多巴	193
第四节 抗心律失常药	195

一、发展和类型	195
二、盐酸普萘洛尔（心得安）	200
三、溴苄胺	201
第五节 止血药	202
一、止血药的体内过程与药物发展	202
二、氨甲环酸（止血环酸）	203
第十章 寄生虫病防治药	205
第一节 驱肠虫药	205
一、驱肠虫药的发展	205
二、枸橼酸哌嗪	206
三、盐酸左旋咪唑	207
四、甲苯咪唑	208
五、鹤草酚	209
第二节 血吸虫及血丝虫病用药	210
一、血吸虫病防治用药的发展	210
二、呋喃丙胺	212
三、吡喹酮	213
四、血丝虫病防治用药	214
五、枸橼酸乙胺嗪	214
第三节 抗疟药	216
一、抗疟药的发展	216
二、奎宁	218
三、青蒿素	221
四、磷酸氯喹	222
五、磷酸伯氨喹	223
第十一章 抗菌药及抗病毒药	225
第一节 抗结核病药及抗麻疯病药	225
一、抗生素类抗结核病药的发展概述	225
二、硫酸链霉素	226
三、力复霉素类	227
四、甲哌力复霉素	229
五、合成抗结核病药发展概述	230
六、对氨基水杨酸钠	231
七、异菸肼	233
八、盐酸乙胺丁醇	236
九、抗麻疯病药物	237
第二节 硝基呋喃类抗菌药	238
一、呋喃唑酮	238
二、呋喃咀啉	239
第三节 异噻啉类及蔡啉酸类抗菌药	241
一、发展概述	241

708	二、氯化小檗碱	241
802	三、萘啶酸	244
606	第四节 抗真菌药	245
902	一、抗真菌药发展概述	245
012	二、益康唑	247
112	第五节 抗病毒药	248
112	一、抗病毒药发展概述	248
112	二、盐酸吗啉胍	250
112	第六节 消毒防腐药	250
112	一、消毒防腐药的发展	250
112	二、苯扎溴铵(新洁而灭)	252
052	三、甲紫	253
152	四、氯胺 T	255
252	五、醋酸洗必泰(醋酸氯己定)	256
152	第十二章 磺胺类药物及抗菌增效剂	258
152	第一节 磺胺类药物	258
152	一、磺胺类药物的发展	258
052	二、磺胺醋酸钠	261
152	三、磺胺嘧啶	262
252	四、磺胺甲基异噁唑	264
252	五、构效关系及作用机制	265
752	六、磺胺类药物的代谢	267
852	第二节 抗菌增效剂	269
152	一、发展概述及构效关系	269
152	二、甲氧苄氨嘧啶(甲氧苄啶)	271
152	三、丙磺舒	272
152	第十三章 抗生素	274
152	第一节 β -内酰胺类抗生素	274
152	一、青霉素类抗生素	275
152	二、头孢菌素类	284
152	三、 β -内酰胺酶抑制剂	291
152	四、 β -内酰胺类抗生素的构效关系	293
152	第二节 氯霉素及其衍生物	295
152	一、发展概述及构效关系	295
152	二、氯霉素	296
152	第三节 四环素类	299
152	一、发展概述及构效关系	299
152	二、土霉素	301
152	三、盐酸脱氧土霉素	303
152	四、盐酸二甲胺四环素	304
152	第四节 氨基糖甙类抗生素	305
152	一、发展概述	305

142	二、硫酸卡那霉素	307
142	三、硫酸庆大霉素	308
142	第五节 大环内酯抗生素	309
142	一、发展概述	309
142	二、红霉素	310
142	第六节 其它抗生素	311
142	第十四章 抗肿瘤药	314
142	第一节 烷化剂	314
142	一、烷化剂的发展与结构类型	314
142	二、N-甲酰溶肉瘤素	318
142	三、环磷酰胺	320
142	四、卡氮芥	321
142	五、烷化剂的构效关系	322
142	第二节 抗代谢抗肿瘤药物	324
142	一、抗代谢抗肿瘤药物的发展及构效关系	324
142	二、氟尿嘧啶	328
142	三、磺酰嘌呤钼(溶癌呤)	330
142	四、甲氨蝶呤	331
142	第三节 抗肿瘤天然药物	333
142	一、抗肿瘤抗生素	333
142	二、抗肿瘤生物碱	336
142	第四节 其它抗肿瘤药	337
142	第十五章 甾类药物	339
142	第一节 雌甾烷类药物	341
142	一、雌甾烷类药物的发展	341
142	二、雌二醇	343
142	三、炔雌醇	344
142	四、构效关系	345
142	第二节 雄甾烷类药物	346
142	一、雄甾烷类药物的发展	346
142	二、甲基睾丸素	348
142	三、苯丙酸诺龙	351
142	四、炔诺酮	352
142	五、双炔失碳酯	353
142	六、构效关系	354
142	第三节 孕甾烷类药物	355
142	一、孕激素及其有关药物	355
142	二、肾上腺皮质激素	360
142	第十六章 维生素	369
142	第一节 脂溶性维生素	369
142	一、维生素A	369

二、维生素D	375
三、维生素E	378
四、维生素K	380
第二节 水溶性维生素.....	382
一、维生素 B ₁	382
二、维生素 B ₂	386
三、维生素 B ₆	389
四、烟酸及烟酰胺.....	391
五、维生素B ₁₂ 类.....	392
六、抗坏血酸	394

绪 论

一、药物化学的研究对象和任务

具有治疗、缓解、预防和诊断疾病,以及具有调节机体功能的化合物称作化学药物。用化学合成方法获得的全合成和半合成的化学药物称合成药物。合成药物仅为化学药物的重要组成部分。以辩证唯物主义观点和方法,研究化学药物的化学结构,理化性质,化学制备,体内代谢,化学结构与药效相互关系,药物作用的化学机理,以及寻求新药的途径和方法的一门学科,称作药物化学。本学科为创制新药、制造化学药物和利用化学药物的一门综合性学科,也是一门边缘性学科,涉及有机化学、物理化学、生物化学、药理学等。学科的发展由定性转入定量,更涉及数理统计、多变量统计、量子化学、电子计算机语言与程序编制及应用等等方面。生理科学的发展促成新药创制与及时应用。受体学说及免疫学说等的发展更促进对药物作用机理的了解,为利用药物与创制新药打好基础。药物化学愈发展,边缘性愈强,因而有分划成为几门新学科的总趋势。

根据药物化学的特殊矛盾,其任务有三方面:(1)为有效利用现有化学药物提供理论基础。深入研究药物的理化性质与化学结构的定性定量关系,不仅可以确定药物质量,还为剂型的选择、分析检验奠定化学基础。药物在机体的代谢过程及代谢产物的确定,以及药物作用机理的了解,既为剂型的制备,也为药物的化学结构修饰,提供重要根据。药物代谢动力学、前体药物与软药的制备理论与实践、受体作用模式及软药的发展,促使这一任务深化。在药物规格制定中,紫外、红外、核磁共振及质谱已为必不可少的质量依据,新药创制更需四谱以确定“质”的要求。化学结构与四谱的相互关系已揭示重要规律,由谱图解析便可达到质的初步确认。至于近代分析都脱离不了化学结构与理化性质的规律。为此,有效利用现有药物已构成当前临床要求;临床用药的化学基础,已由药物化学来承担。暂以“临床药物化学”一词来表达。这是药物化学衍化成为新学科分支的一个重要方面。

(2)为生产化学药物提供经济合理的方法和工艺。研究药物合成路线及工艺条件,提高合成设计水平,发展新原料、新工艺、新技术、新方法和新试剂是主要内容。提高产品质量和产量、降低生产成本,获取最高经济效益,是中心环节。把研究成果付诸生产实践,构成生产工艺学。近二十年的发展已将这一方面单独分划为新的学科分支——化学制药工艺学。寻求经济而较短的工艺路线,已不再由药物合成家单独冥思苦想,而是在总结过去有机合成实践基础上,藉电子计算机之助,提供可能的一条或几条经济合理的合成路线,以供实践后选择。在有机合成设计基础上,发展药物合成设计,已成为现实。在复杂天然有机化合物的合成中已取得显著成效,在药物合成实践中也得到适合生产的有效合成路线(如维生素A)。近十年来的发展,药物合成设计已构成化学制药工艺学中的一个新兴分支学科。

(3)不断探索开发新药的途径和方法,争取创制更多新药,为药物化学的另一重要

任务。只有很好地完成这一任务,才有第二项任务—制造化学药物—的实现,第一项任务也才能付诸执行,将原料药物作成合乎规格的制剂,送到病家手中,发挥良好药效,治病救人。为此,创制新药已构成近年药物化学的首要任务。新药创制中发现模型化合物(先导化合物, Lead Compound)相当重要。所谓模型化合物系指具有特定生理活性的化合物,可作为进行结构修饰和结构改造的模型,从而获得预期药理作用的药物。有多种途径寻求,随机筛选与意外发现已不再是发掘模型化合物的途径和方法。有设想地、采用新检测方法对天然产物中活性成分进行分离仍为获得模型化合物的一种主要途径。近年以代谢过程及生命基础过程研究,受体契合方法和现知药物的总结性研究最使人注目。药物设计已由定性转入定量研究。运用电子计算机进行新药设计虽为新鲜课题,但受体模拟模式的合成及应用,并与立体图形学相结合,也展示了新篇章。为此,创制新药的研究内容已构成药物化学新的分支。当前认为与创制和发掘新药有关的化学规律与方法,为药物化学。国外药物化学一词的英语,由 Pharmaceutical Chemistry 变为 Medicinal Chemistry,近年又提出 Pharmaco-Chemistry。说明药物化学的当前研究内容着重发掘和创制新药,探讨其化学规律及新的研究方法,以节约人力物力,提高新药研究的命中率。近年来有人直接使用“新药设计”(Drug Design)一词,以表达此种内容。

药物化学的任务和研讨内容,虽然有三个主要方面,存在三种学科分支,但作为药理学专业的教学内容,则着重第一方面。临床药物化学,给予同学以利用现有药物的基本理论、基本知识和基本技能。显然本学科分支的教学内容不涉及化学制药工艺学与新药设计的范围。为了使同学明确药物的来源及与杂质的关系,也扼要介绍药物的合成,但不作反应机理、反应条件及合成路线选择等方面的讨论。为了便于制定药品规格,选择适当剂型,进行结构修饰,制备前体药物与软药起见,药物代谢过程与代谢产物、药物代谢动力学、定量构效关系、以及开发新药的途径和方法等等都应作为教学内容。由于边缘学科内容有交叉之处,药物代谢动力学部分暂由药剂学担任,本书不加讨论。

二、药物化学的近代发展与我国药物化学事业的成就

(一) 药物化学的近代发展

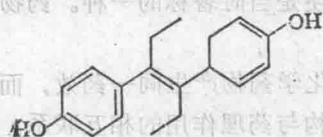
药物化学的建立和发展以近代化学及化学工业的建立和发展为基础。初期的药物化学以从天然药物中提炼有效成分为其特点。如由金鸡纳树皮提炼抗疟药奎宁,由鸦片提炼镇痛药吗啡,古柯叶中提炼局部麻药古柯碱等等。这些都为认识化学药物提供了物质基础。

其后,染料化学及其他化学工业的发展,化学合成方法的日益进步,医疗上也要求更多更廉的药品,促使把许多化学工业产品特别是把染料及其中间体进行药理实验,发现它们的药效、导致化学药物范围的扩大,并初步形成药物的化学合成和工业生产。如从煤焦油分离出的苯酚具有抗菌效力,经过化学衍化,引进了肠道消毒药水杨酸苯酯(沙罗)。染料中间体苯胺及乙酰苯胺解热、镇痛作用的发现,经过结构改造,导致对乙酰氨基酚(非那西丁)与对羟基乙酰苯胺(扑热息痛)的临床使用。随着化学药物范围的扩大,化学合成方法的创新,药物合成工业也逐渐形成,积累了大量的药物合成知识

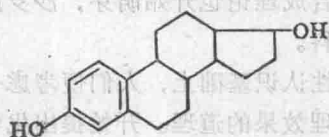
在大量感性认识基础上，人们便考虑一些化学药物产生同一药效，而另外一些药物则产生其他生理效果的道理。开始提出化学结构与药理作用的相互联系。这种设想在药物化学发展史上是一个重大的进步。促使人们应用化学合成知识和技术，去寻求新的药物。由于当时科学水平的限制，染料的基团学说便引用到药物化学中来解释药理作用。由此产生药物的有效基团论。认为药物的药理效力是由分子内几种显特殊药效的基团所表现，如由酚基、氨基等等所引起。这种看法虽然认识到药物的疗效由客观存在的化学特定结构所引起，显示了唯物论的论点；但却把复杂的化学结构仅仅归纳为几种显示药效的基族。忽视了药物分子的整体性，把局部当作整体，存在着机械论的缺点，阻碍了新药的创制。



分离提纯方法及鉴定手段的进展,使人们认识与机体代谢有关的化学物质,以及机体内的代谢物,发现它们的药理效力,并用于临床治疗。如抗坏血酸(维生素C)、硫胺素(维生素B₁)、维生素A、男性激素、女性激素等等。不仅扩大了化学药物的范围,也扩展了寻求新药的途径;在药物与机体的统一性上也带来了新的认识。在药物合成理论和技术上取得重大的进展。结构和疗效的关系也深入到分子的空间排列和大小,己雌酚和己烯雌酚的化学结构虽然与女性甾体激素不同,但它们却有着相近的空间结构,因而有相近的生理活性。



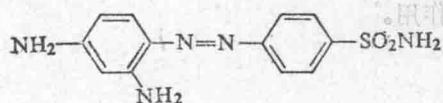
己烯雌酚



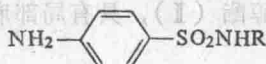
雌二醇

由于这些药物对人体代谢有密切关系，临床应用较为广泛，特别是维生素类药物的出现，促使药物合成工业蓬勃发展，合成技术也日益创新。

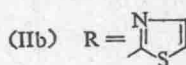
红色百浪多息 (I) 治疗某些细菌性传染病获得成功，发现其抗菌活性由于在人体内转变为对氨基苯磺酰胺 (IIa) 所引起，通过结构改造，找到了毒性较小的磺胺噻唑 (IIb)、磺胺嘧啶 (IIc) 等等，发展成为磺胺类抗菌药。



(I)



(IIa) R = H



(IIb) R = 

(IIc) R = 

经过人们的仔细研究，发现细菌所必需的对氨基苯甲酸所参与的代谢作用，为磺胺类药物所对抗而具有抗菌活性。从而创立了抗代谢学说。将寻求新药的途径和方法又推进了一大步，更促进了对化学药物生理生化过程的了解。

抗菌素的发现和发展、半合成抗菌素的兴起、长效磺胺的出现、抗结核药的创制、合成抗疟药及抗癌药的发展等等都给化学药物开拓了新领域，化学合成和生产技术上带来了新方法、新技术、新原料和新试剂，为药物化学的进一步发展打下了更为丰富的物质基础。药物合成工业已坚实地成为化学工业的一个重要分支。虽然这些药物大多从模型化合物经过结构衍化而来，但是药物的构效关系已深入到药物如何达到作用部位并与生物大分子相互作用的范畴。定量构效关系已开始建立。新药设计开始成为一门新兴学科，从药物化学学科中逐渐分化出来。经验筛选方法的束缚正逐渐摆脱，预计方法逐渐被采用，使能有计划、有选择地进行合成和筛选，避免大量人力物力的耗费。

机体是矛盾统一体。在生命的复杂变化中，有着各种精巧的调节途径，存在动态平衡，以维持生命过程的正常运行。如果某一环节失调，便可呈现病态。如根据其化学机理，探讨较小分子对于机体组分的生物大分子的作用模式，合成有关物质，将有可能借助外源性化学物质来矫正病态。某些有调节作用的各种微量物质已从体内加以分离和鉴定。例如生长激素抑放激素 (Somatostatin) 为十四肽，能抑制体内胰高血糖素的分泌。后者有将贮存在肝内的葡萄糖转运至血内的作用，增高血糖浓度。如胰高血糖素过多，会招致糖尿病的发生；也可促使脂肪酸氧化，产生β-羟基丁酸，乃使患者因酸中毒而昏迷，甚至死亡。滴注生长激素抑放激素可以降低血糖含量和β-羟基丁酸的浓度，因而可改善症状。如能用人工合成方法改变天然氨基酸组合，可望得到新的治疗药物。

酶的化学结构的阐明、受体的分离和结构的确定,受体的模拟与合成,进而与电子计算机图形学相结合,量子化学计算及多变量统计计算的应用都构成了近代药物化学新内容,开辟了寻求新药的新途径和新方法。

可以看出:药物化学发展史贯穿着研制新药的发展过程,而药物生产发展过程和应用药物的过程则影响新药的创制,彼此相互促进,相互发展。

(二)我国药物化学事业的成就^[1]

解放后,党中央十分重视和关心广大人民群众的健康,关心医药卫生事业的发展,因而取得显著的成就。

在化学药物生产方面,解放前原料药物的制造工业基本上是空白点。除少数无机药物外,几种有机合成药物都不能大量生产,药品价格昂贵。广大劳动人民处于有病无药治、有药无钱买的状况。

解放后,制药工业在自力更生基础上,有计划有步骤地加以恢复和发展,面向工农兵,以原料药物生产为主,解决全国用药问题。经过几个五年计划的努力,在全国各地建立了原料药物的生产基地。使化学制药工业有一个合理的布局,为形成完整的化学制药工业体系打下扎实的基础。1982年医药工业十二大类化学药品总产量完成4.2万吨,其中抗菌素、磺胺类、解热药、和维生素类增长率均高,其它各类药品均有不同程度增长。1984年已提前完成第六个五年计划指标。自1979年以来,医药工业系统推行全面质量管理,制定《医药产品质量管理办法》,坚持每年进行质量评比。1982年全国考核的35种化学原料药,平均优级品率达91.12%。1984年我国公布了《药品管理法》,更能保证药品质量。当前我国已生产1,100多种原料药,不仅能满足我国临床需要,还出口多种优质产品,享有较好声誉。在工艺生产上尽量利用我国原材料,设计生产工艺路线;新技术、新工艺、新原料、新产品不断出现,成本日益降低。

在化学药物的研究方面,解放后的成就也是显著的。解放前,化学药物的研究除个别地进行外,对于制药工业的设计与研究,则是空白点。

建国后,全国陆续成立了一批医药工业研究院、设计院和药物研究所,科技人员不断增加。遵循了科学技术为防治疾病服务,为社会主义建设服务的方针,取得可喜的成就,如青蒿素、氢溴酸山莨菪碱合成品,半合成三尖杉酯碱,维生素C的两步发酵法、高纯度尿激酶的制造方法与抽提吸附装置、广谱抗肿瘤抗生素平阳霉素、治疗青光眼新药丁公藤碱Ⅱ和联苯双酯等。维生素、激素、避孕药、抗菌素、磺胺类、解热镇痛药等等的生产,都是我国科研人员和有关工程人员试制研究、设计施工建成投产的,其中有不少的创造。胰岛素的全合成不仅开创世界人工合成有生物活性的蛋白质的先例,而且对于生命起源也提供了科学试验的论证,获得全世界有关科学家的好评。

在药学教育事业方面,也有突出的成就^[2]。建国前药学教育非常落后。1949年全国仅有药学院系(科)11所,在校学生834人。科系设置零乱。建国后进行了根本改造,既有明确的专业设置、培养目标,也有完整的教学计划和教学大纲。大力充实整顿原有药科院系,相继成立化学制药专业及药物化学专业,有计划在全国设立专业点,培养药

[1] 《中国卫生年鉴》1983

[2] 《中国药学年鉴》1984

物合成及化学制药专门人材。1981年统计全国共46所药学院系，在校学生人数与1949年相比增长了13.7倍，培养出德智体全面发展的大专毕业生人数，比建国前四十年总和好几倍。药学院系的师资队伍不断成长壮大。1982年底已有专任教师为解放时的14.6倍。在校舍建设、图书、仪器、设备建设方面，获得了显著发展。三十年来虽然有过挫折，经药学教育工作者艰苦奋斗，不断探索，克服许多困难，积累了丰富的办学经验，成绩是主要的和巨大的。

当前，我国社会主义科技事业和医药教育事业已进入一个兴旺发达的新阶段，党的十一届三中全会的方针、四个现代化的雄伟目标深入人心，党的知识分子政策也逐步落实，科学研究体制与教育体制正进行改革，药学教育日益发展，光明前景正展现在我们面前。

三、化学药物的质量和质量标准

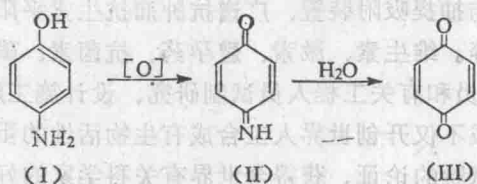
(一) 化学药物的杂质来源与纯度

在生产及贮存过程中引进或产生的、药物以外的其它化学物质称作杂质。如药物为光学活性物质，其消旋体和手征性对映体都是杂质。氯霉素为左旋品，消旋品含霉素及右旋品都应认作杂质。如药物为消旋品，其光学活性物也应认作杂质。阿托品为外消旋混合物，左旋性的莨菪碱则为杂质。

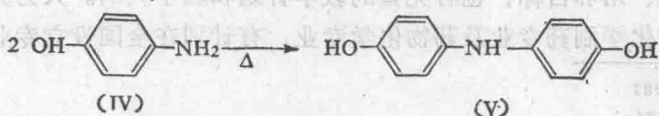
化学药物的杂质来源主要有两方面，一是生产过程引进和产生的，另一是贮存过程中，外界条件的变异引起的。前一方面是主导的，对化学药物的质量起着重要的影响。

生产过程中化学反应不完全，会使产品中含有反应原料。反应中的副产物和副反应产物也能引入产品中。由于使用原料多为工业品，也可能带来一些其他杂质。稳定性不好的产品在制备和干燥过程中也会引起变质，产生杂质。因此，生产过程中应避免引入杂质的因素，或通过精制，将杂质除去。

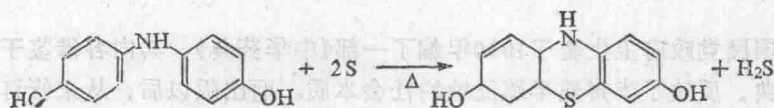
扑热息痛（对乙酰氨基酚）的生产过程的乙酰化反应为可逆反应，随着反应条件控制是否得当，乙酰化完成程度就有高低，残留的对氨基酚量也有差异；但残存仍不可避免，故产品中应检查其存在。对氨基酚（I）的湿品在空气中极易被氧化为亚氨基醌（II），再进一步水解为苯醌（III），颜色变深变蓝。



对氨基酚在较高温度下，可能发生聚合而成4,4'-二羟基二苯胺（V），为深灰色物质。



由于对氨基酚从对亚硝基酚经硫化钠还原制成，常常混有乳状硫磺。在乙酰化过程中与4,4'-二羟二苯胺作用，环合生成3,6-二羟基吩噻嗪，在空气中迅速氧化而呈红色。因此，产品中可能引入这些有色物质。



以上情况表明杂质的主要来源是生产过程中引进和产生的。

扑热息痛虽然有相对稳定性，但在潮湿情况下，长期受热，能自行分解，生成对氨基酚。也会进一步氧化及缩合，产生颜色。可以看出：化学药物的另一个杂质来源是贮存过程中，外界条件的变异引起的。

某些杂质的存在使药物产生毒性；对制剂和贮存也都有不利的影响，应加以除去。但在不影响疗效和不发生毒性的原则下，便于制造、贮存和制剂生产，对于某些杂质允许有一定的限量，以使生产过程简化，操作容易，成本低廉。药物所含杂质及其最高限量的规定，便是药物的纯度。一般称为药用纯度（或药用规格）。供药用的产品必需是合乎药用纯度的产品。工厂必需按一定工艺及药物纯度进行生产，还必需保证产品在一定年限内，仍能符合这个标准。扑热息痛所含杂质规定为：对氨基酚不超过十万分之五，重金属不超过百万分之十，氯化物不超过万分之一，硫酸盐不超过万分之二，水分不超过千分之五，炽灼残渣不超过千分之一。溶液色泽应合乎规定。这些规定主要根据对氨基酚及其氧化缩合产物、重金属的毒性和扑热息痛的水解性来制定的，也根据使用要求来规定硫酸盐及氯化物限量。

药物的纯度除用杂质及其限量来表达外，药物的物理性状如晶态、色、臭、熔点、沸点、折光率、比旋度等等，以及药物含量和毒性测定等等则从另一侧面间接地表达药物纯度。如杂质超过限量时，熔点范围往往增大，熔点降低或增高；同时含量也往往达不到要求。外消旋化合物中有光学活性异构体存在，比旋度便能显示出来。

药物的纯度和化学药品的纯度是不相同的，药物与化学药品不能互相代替使用，应严加注意。否则有可能造成严重人身事故。

（二）化学药物的纯度标准

在一个国家内，化学药物的纯度应该有一个统一规格，即应有一个药品标准。药品标准是国家对药品的质量规格和检验方法等所作的技术规定，是药品生产、供应、检验、管理和使用单位共同遵循的法定依据^[3]。药品标准分为两大类：（1）国家药品标准，即国务院卫生行政部门颁布的《中华人民共和国药典》（简称中国药典）和药品标准。国内创新的药品及国内未生产过的放射性药品、麻醉药品、中药人工合成品和避孕药品等新药在未列入国家药典之前暂先列入颁布的药品标准。（2）省、自治区、直辖市药品标准。国家药品标准未收载、确有疗效的药品，或少数民族用药可列入经所在省、市、自治区卫生厅（局）审批确定的药品标准。

[3] 《中华人民共和国药品管理法》1984

《中国药典》的主要作用是保证药品质量,增进药物疗效与用药安全,同时促进药品质量的不断提高和制药工业的发展。在一定程度上反映了我国药品生产、医疗和科学水平,并又符合我国生产实际。因此,在保证药物质量和促进药品生产方面都起着重大的作用。

建国前国民党政府卫生署于1930年编了一部《中华药典》,其内容借鉴于英美等资本主义国家药典,反映了半封建半殖民地的社会本质。而出版以后,从未修订过。

建国后,在党的领导下于1950年召开了第一届全国卫生会议,成立了药典编纂委员会,1953年出版了《中国药典》1953年版。1957年又出版了增补本。后又加改订,发行了1963年版。该版分为“一部”及“二部”。化学药物收载于二部正文内。1977年新版药典已经发行。仍分一、二两部。二部收载化学药品、抗生素、医用同位素等各类药品和制剂773种。1980年以来积极进行新版药典的制订,确定了收载的品种,并提出需要研究改进或增补的课题。1985年版药典也相继发行。新版药典附录新增栓剂、糖浆剂通则、生物制品通则、原子吸收光谱法、高效液相色谱法、溶出度测定法等规定和检验方法。

中国药典等药品标准所规定的化学药物纯度标准内容,就正文所载,分为:药名、汉语拼音名、拉丁名、化学结构式、分子式、分子量。此后载含量标准、性状、鉴别、检查、含量测定等项,这些项目都用以保证药物的质量。此外,还规定了作用与用途、用法与用量、贮存等项,以保证药物正常而合理的使用。

性状项内叙述了药物的一般物性,如聚集状态、晶形、色泽、臭、味、吸潮性、风化性、遇光变化情况、溶解度以及物理常数,如熔点、沸点、比重、折光率、比旋度等等。这些性状在一定程度上反映了药物质量的一个方面,其规定都从生产实际中来。熔点规定如提高半度至一度,都是药工人员辛勤劳动、技术改革、提高纯度所创造的成果。

鉴别项内采用了操作简便、灵敏度高并足以识别药物真伪的化学反应。对有机药物多采用类别反应(官能团反应),也采用该药物的特殊化学反应。近年紫外和红外光谱和薄层层析也加采用。

检查项内则规定了应检查的杂质、限量和所采用的方法,直接表达了药物应达到的纯度要求。其规定都从生产实际中来,即根据生产过程及贮存中所能带入的主要杂质及其毒性等方面来考虑的。

对于一般杂质(如重金属、砷盐、氯化物、硫酸盐等)采用限量检查法,也采用其它测定法。这些内容在药品分析中详加讨论。

含量测定项内规定了药物含量测定方法,或效价测定方法。含量标准则列于正文开始。对某些药物同时还规定了生理效力或毒性测定,也都反映了药物质量的另一个方面。

在制定药品标准,报请审批时,应对标准的制定理由逐项作详细说明。如采用紫外、红外、核磁共振谱及质谱作为化学药物物质的制定的依据。对药物的合成路线,熔点范围规定的实测数据,鉴别的化学反应,含量测定的依据,测定方法的灵敏度、准确性与精密度等等,均应详细说明,以便审查批准。

(三) 树立质量第一的观点

药物的化学合成,经过一系列单元合成反应和单元操作,按一定的质量标准来完成。